

Artículo original

Original article

**AGENESIA BILATERAL DE LA VÍA ESPERMÁTICA.
Estudio molecular y sus posibilidades terapéuticas****CONGENITAL BILATERAL ABSENCE OF THE VAS DEFERENS.
Molecular approach and treatment**

Dres. Rey Valzacchi, G.^(1, 2, 4); Cohen, M.^(1, 3); Sod, R.^(1, 2, 3); Carrere, C.⁽⁴⁾; Giúdice, C.⁽²⁾; Pasqualini, S.⁽¹⁾

RESUMEN: Objetivo: Examinar la incidencia de mutaciones del gen regulador transmembranoso de la fibrosis quística (CFTR) en pacientes argentinos con agenesia bilateral de la vía espermática (CBAVD).**Material y métodos:** Entre abril de 1995 y junio de 1997, 17 pacientes en quienes se efectuó el diagnóstico de CBAVD fueron evaluados clínicamente y para 22 mutaciones del gen CFTR usando reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Nueve pacientes realizaron 14 ciclos de ICSI (inyección espermática intracitoplasmática) utilizando espermatozoides recuperados del epidídimo (12 ciclos) o del testículo (2 ciclos).**Resultados:** Todos los pacientes eran sanos, sin evidencias de fibrosis quística. En 10 pacientes (58,8%) se detectó una mutación del CFTR. En la ICSI la tasa de fertilización fue de 67,3% y la tasa de embarazo y nacimiento por ciclo fue de 35,7% y 28,5%.**Conclusiones:** La CBAVD parecería ser una forma genital de la fibrosis quística, encontrándose en los pacientes argentinos con esta patología una incidencia de mutaciones del CFTR similar a la de otros países. Estos pacientes pueden reproducirse por técnicas por lo que es importante efectuar estudios moleculares y brindarles consejo genético.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 64, N° 3, Pág. 128, 1999)

Palabras clave: Agenesia bilateral de vías espermáticas; Fibrosis quística; CFTP; ICSI.

SUMMARY: Objective: To examine the incidence of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in Argentine patients with congenital bilateral absence of vas deferens (CBAVD), and the results of assisted reproduction in this patients.**Material and methods:** Seventeen patients with CBAVD were assessed clinically and tested for 22 gene mutations using polymerase chain reaction (PCR) between April 95 and June 97. Fourteen cycles (9 patients) were treated by intracytoplasmic sperm injection (ICSI) with epididymal (12 cycles) or testicular (2 cycles) sperm.**Results:** All patients were in good health and without clinical evidence of cystic fibrosis. CFTR gene mutations were found in 10 patients (58.8%). The overall fertilization rate in ICSI was 67.3% and the pregnancy and delivery rates per cycle was 35.7% and 28.5%.**Conclusion:** CBAVD is a genital form of the cystic fibrosis and CFTR mutations is found in Argentine patients in a similar

¹Halitus Instituto Médico; ²Hospital Italiano (Bs. As.); ³Genoma; ⁴CEUSA
Dirección postal: Aráoz 2636, (1425) Buenos Aires, Argentina.

Key words: Congenital bilateral absence of vas deferens; Cystic fibrosis, CFTR; ICSI.

INTRODUCCIÓN

La agenesia bilateral de las vías espermáticas (ABVE) es un desorden raro, que compromete al 2% de los hombres estériles⁽¹⁾. Se ha comprobado una asociación entre este último cuadro y la fibrosis quística⁽²⁾.

La fibrosis quística es uno de los desórdenes genéticos más frecuentes en la población⁽³⁾, se transmite en forma autosómica, recesiva, y afecta a 1 de cada 2.000 nacidos vivos, y la mutación es transportada en 1 de cada 2 individuos. Es una enfermedad generalizada que afecta las glándulas exócrinas y las glándulas sudoríparas de todo el cuerpo, debida a un defecto del transporte de anión CI en las membranas celulares de los epitelios glandulares. Sus principales manifestaciones clínicas son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la insuficiencia del páncreas exócrino.

Más del 95% de los hombres con fibrosis quística son también estériles, debido a azoospermia obstructiva causada por un mal desarrollo de los conductos mesonefricos que ocasiona una agenesia o atresia del epidídimo, conducto deferente y vesícula seminal (agenesia bilateral de la vía espermática ABVE).

La fibrosis quística se debe a una mutación en el gen que codifica una proteína denominada regulador transmembranoso de la fibrosis quística (RTFQ: CFTR en inglés), que es un canal de cloro de la membrana plasmática. El gen de esta proteína se localiza en el cromosoma 7 (7q21), habiéndose descrito más de 500 mutaciones de este gen, la mutación más frecuente en la fibrosis quística es la denominada delta F508 (70% de los pacientes).

Debido a que la ABVE se presenta en la mayoría de los hombres con fibrosis quística, se sugirió que la ABVE como única manifestación sería una forma incompleta de la fibrosis quística, sin los síntomas pulmonares, pancreáticos o sudoríparos. Por lo tanto, se considera actualmente que la ABVE es la forma genital de la fibrosis quística⁽⁴⁾.

Recientemente se ha identificado una estrecha asociación entre la ABVE y las mutaciones del gen CFTR^(5, 6).

Estas consideraciones toman hoy relevancia desde el momento en que los hombres con ABVE pueden reproducirse, ya que sus testículos fabrican espermatozoides⁽⁷⁾. Las técnicas de fertilización *in vitro* asistidas con micromanipulador, como es la inyección espermática intracitoplasmática (ICSI) han permitido la reproducción en estos hombres utilizando espermatozoides recuperados de sus testículos o epidídimos⁽⁸⁾.

En este trabajo examinamos la incidencia de mutación en el CFTR en pacientes argentinos con ABVE, y los resultados de los procedimientos de reproducción asistida.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre abril de 1995 y junio de 1997 se estudiaron 17 pacientes que consultaron por esterilidad en quienes se efectuó el diagnóstico clínico de ABVE. El diagnóstico fue realizado si el espermograma mostraba azoospermia con volumen eyaculatorio bajo (menor a 2 ml) y el pH menor de 7, y si en el examen físico no se palpaban los conductos deferentes.

Todos los pacientes tuvieron una anamnesis detallada con una particular evaluación sobre síntomas pulmonares y gastrointestinales. Se les efectuó una historia familiar sobre antecedentes de fibrosis quística y un examen genital detallado. Se les realizó dosaje hormonal (FSH, LH, prolactina y testosterona), y en algunos pacientes ecografía transrectal y ecografía renal.

Tanto los pacientes como sus esposas fueron estudiados para 22 mutaciones del gen del CFTR usando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a partir de ADN extraído de sangre periférica. El estudio fue realizado en el *Center for Human Genetics Boston University* (Director: A. Milunsky). Las mutaciones estudiadas fueron: R117H, R117L, 621+IG—T, 1507/1506, delta F508, G551D, R553G, R553X, G542X, R560T, R560K, 1811+IG->T, 1717-1G->A, S549N, 1774 del CT, S549R, S549I, W 1282X, R1283K, R1283M, N1303K, 3849-10kbC->T.

En las parejas que ingresaron a una técnica de reproducción asistida el esquema de estimulación ovárica se efectuó con análogos de LH-PH desde el día 22 del ciclo previo, y a partir del segundo día del ciclo se agregó gonadotrofinas (HMG o FSH) hasta el día de aparición de los criterios de aplicación de la HCG. La recuperación ovocitaria se efectuó por ecografía transvaginal, y la recuperación de espermatozoides mediante punción del epidídimo en forma percutánea (PESA), o por punción testicular (TESA).

La técnica de fertilización asistida fue en todos estos casos la inyección espermática intracitoplasmática (ICSI).

RESULTADOS

Antecedentes: Todos los pacientes estudiados eran sanos, sin evidencias de fibrosis quística. Algunos referían síntomas respiratorios menores, tales como bronquitis, sinusitis o asma, que no comprometían el estado general. En la historia familiar de los pacientes no se detectaron casos de fibrosis quística; solamente un paciente tenía un hermano también con agenesia de vías espermáticas.

Estudio molecular de CFTR: (Tabla 1).

El estudio molecular de los pacientes detectó una mutación en el gen en 10 de los 17 pacientes (58,8%), 9 en estado de heterocigota simple (8 DF508/normal y 1 W1287/normal), y 1 en estado de heterocigota compuesto (DF508/R117H). Los 7 pacientes restantes fueron normales para las 22 mutaciones estudiadas, lo mismo que todas las esposas de los pacientes.

Recuperación de espermatozoides y reproducción asistida: Nueve pacientes realizaron 14 ciclos de ICSI. En 12 ciclos se utilizaron espermatozoides epididimarios recuperados por punción (PESA), y en 2 de testículo (TESA) por no haber obtenido espermatozoides de la punción del epi-

Resultados de estudio molecular del CFTR en los pacientes con ABVE

Mutados 10 (58,8%)		AF508/Normal (8)
		W1287/Normal (1)
		AF508/R117H (1)
Normales 7 (41,2%)		

Tabla 1

dídimo. La muestra recuperada fue en todos los casos suficiente para realizar la ICSI. En todos los casos se obtuvo formación de embriones y transferencia, con una tasa de fertilización media de 67,3%. Se lograron 5 embarazos clínicos (tasa de embarazo por paciente 55,5%, tasa de embarazo por ciclo 35,7%), uno de los embarazos se abortó en el segundo trimestre de embarazo y en los otros 4 casos se logró el nacimiento de chicos normales (tasa de embarazo por paciente 44,4%, tasa de embarazo por ciclo 28,5%) (Tabla 2).

Resultados de los procedimientos de ICSI

Paciente	Ciclo	Origen Espermatozoides	CFTR	% de fertilización	Nº de embriones logrado	Embarazo
1	1	Epidídimo	Mutado	60%	6	No
2	1	Epidídimo	Mutado	44,4%	4	No
	2	Epidídimo		66,6%	2	No
	3	Epidídimo (crío)		100%	6	No
3	1	Epidídimo	Mutado	47%	8	No
	2	Epidídimo		70%	7	Sí
4	1	Epidídimo	Normal	50%	2	No
5	1	Testículo	Mutado	80%	8	No
6	1	Epidídimo	Mutado	90%	9	Sí
7	1	Epidídimo	Normal	83%	5	No
	2	Epidídimo		64%	9	No
8	1	Testículo	Normal	40%	4	Sí
9	1	Epidídimo	Normal	66%	8	Sí*
	2	Epidídimo		81,8%	9	Sí

* Aborto.

Tabla 2

No se registraron diferencias estadísticas en la tasas de fertilización y de embarazo entre los pacientes que eran portadores de una mutación del CFTR y los que no la tenían (Tabla 3).

DISCUSIÓN

La asociación entre agenesia de vías espermáticas y fibrosis quística ha quedado ampliamente demostrada. Sin embargo, esto no sucede en todos los casos, tal como se puede inferir de los distintos cuadros de agenesias de vías y de sus asociaciones con malformaciones del tracto urinario. El conducto mesonéfrico de *Wolff* se divide en la séptima semana dando sus porciones genital y urinaria. El primero originará los dos tercios distales del epidídimo, el conducto deferente, la vesícula seminal y el conducto eyaculador, mientras que la porción urinaria es necesaria para el desarrollo del riñón y de la vía excretora. Los pacientes con agenesia bilateral de las vías espermáticas suelen no tener malformaciones del aparato urinario, por lo que se interpreta que el conducto de *Wolff* debe estar sano en el desarrollo embrionario temprano, y que se afecta luego la parte genital por defecto en el funcionamiento del CFTR⁽⁹⁾. Se considera que el daño antes de la división del conducto mesonéfrico pueda ocasionar ABVE junto con agenesia renal bilateral, patología letal, o con agenesia unilateral de la vía espermática, que tiene una alta asociación con agenesia renal o ectopía renal (90 %)⁽¹⁰⁾.

El porcentaje de pacientes con ABVE y mutación en el CFTR varía ampliamente entre 38 y 81%^(11, 12, 13, 14). Posiblemente la variación en los resultados dependa de las técnicas utilizadas para la detección de las mutaciones, la cantidad de mutaciones estudiadas y la población analizada. Se sabe que la frecuencia y el tipo de mutaciones no se distribuye en forma igual en las diferentes poblaciones. En nuestro estudio se evalúa un número grande de mutaciones (22), en comparación con la mayoría de los trabajos. Además se estudia una población heterogénea en cuanto a sus orígenes como es la argentina, lo que posiblemente explique que el porcentaje de pacientes con mutaciones esté en un valor medio (58,8%) respecto de lo encontrado en los diferentes trabajos.

La razón por la que más de un 40% de los hombres estudiados sean negativos para alguna de las mutaciones

del CFTR puede deberse a distintas razones. Una es que en algunos casos la ABVE puede no deberse a una mutación en el gen de esta proteína. Otra posibilidad es que se encuentre modificado el gen en una porción no estudiada. Así se ha detectado que el intron 8 (región no codificante) cuando presenta una secuencia denominada 5T puede causar niveles reducidos de la proteína CFTR normal. *Chillon* y *col.* han demostrado que la mayoría de los pacientes con ABVE tienen mutaciones en el gen de CFTR, siendo lo más frecuentemente hallado la combinación de una mutación del CFTR en una copia del gen con la secuencia 5T en la otra copia del gen⁽¹⁵⁾. Esto permitiría explicar la base genética de la ABVE.

Al existir más de 500 mutaciones del gen y la posibilidad de alteraciones en las regiones no codificantes, es posible explicar que la combinación de distintas mutaciones en ambas copias del gen del CFTR dará los distintos cuadros de la fibrosis quística, desde formas leves como puede ser la ABVE en el caso que se combinen dos mutaciones moderadas o una mutación severa (ej. DF508) con la variante 5T, hasta los cuadros severos de fibrosis quística con insuficiencia pancreática en el caso que se combinen dos mutaciones severas, pasando por los cuadros de fibrosis quística con suficiencia pancreática en que se asocian una mutación severa con una moderada.

Tal como lo mostramos en este trabajo los pacientes con ABVE pueden en estos momentos lograr descendencia gracias a las técnicas de reproducción asistida, con una tasa de nacimiento por paciente del 44% y una tasa de nacimiento por ciclo de 28,5%. Si bien se había demostrado que los pacientes con ABVE y con la mutación $\Delta F508$ tenían una menor tasa de fertilización que aquéllos que no presentaban mutación del gen⁽¹⁶⁾, en este trabajo utilizando la técnica de ICSI no se evidencian estas diferencias, lo que estaría demostrando que los espermatozoides con mutación en el gen presentarían un defecto específico en el proceso de capacitación para ingresar al ovocito⁽¹⁷⁾, pero que una vez atravesadas las cubiertas ovocitarias la posibilidad de formar un embrión es similar, exista o no la mutación del gen de CFTR.

Debido a esta posibilidad de reproducción de estos pacientes es importante realizar la evaluación del estado del gen de CFTR en ambos miembros de la pareja, lo que permitirá estimar el riesgo genético de la descendencia. Los hombres con mutación del gen en estado homocigoto o en estado heterocigoto compuesto transmitirán la mutación a

Resultados según la presencia o no de mutación del CFTR

Mutación	Nº de pacientes	Nº de ciclos	Tasa de fertilización	Tasa de embarazo a término/pacientes
Positivo (+)	5	8	69,7%	2/5 (40%)
Negativo (-)	4	6	64,1%	2/4 (50%)

Tabla 3

la totalidad de su descendencia, mientras que en el caso de hombres heterocigotas simples la transmisión se da al 50% de la descendencia. Teniendo en cuenta que la fibrosis quística se transmite en forma autosómica recesiva, si la mujer es portadora de una mutación del gen de CFTR, según las leyes de Mendel, los hijos estarán afectados en el 50% de los casos cuando el hombre es homocigoto o heterocigota compuesto, y en el 25% de los casos cuando el hombre es heterocigota. Si la mujer es negativa para la mutación y el esposo heterocigota, se considera que las chances de tener un hijo con fibrosis quística es de 1 en 410. En un futuro se podrá realizar en aquellas parejas con alto riesgo de transmisión de fibrosis quística un diagnóstico genético preimplantacional, y la posible terapia génica.

Por lo tanto, podemos concluir que la ABVE en un alto porcentaje de casos está asociada con mutación del gen de CFTR, pudiendo entender el proceso fisiopatológico de la patología de la vía espermática y debido a que estos hombres hoy pueden reproducirse es importante un estudio genético de ambos miembros de la pareja.

BIBLIOGRAFÍA

- Dubin, L. y Amelar R. D.: Etiologic factors in 1294 consecutive cases of male infertility. *Fertil Steril* 22: 469-474, 1971.
- Holsclaw, D. S.; Lober, B.; Jockin, H. y Schwachman H.: Genital abnormalities in male patients with cystic fibrosis. *J. Urol.*, 106: 568-574, 1971.
- Zielenski, J. y Tsui, L. C.: Cystic fibrosis: genotypic and phenotypic variations. *Ann. Rev. Genet.*, 29: 777-807, 1995.
- Oates, R. D.; Amos J. A.: The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis. *J. Androl.*, 15: 1-8, 1994.
- Anguiano, A.; Oates, R. D.; Amos, J. A. et al.: Congenital bilateral absence of the vas deferens: a primarily genital form of cystic fibrosis. *JAMA* 267: 1.794-1.797, 1992.
- Dumur, V.; Gervais, R.; Rigot, J. M. y col.: Abnormal distribution of CF Delta F 508 allele in allele in azoospermic men with congenital aplasia of epididymis and vas deferens. *Lancet*, 336: 512, 1990.
- Silber, S. J.; Ord, T.; Borrero, C. y col.: New treatment for infertility due to congenital absence of vas deferens. *Lancet* II, 850-851, 1987.
- Silber, S. J.; Nagy, Z. P.; Liu, J. y col.: Conventional in-vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection for patients requiring microsurgical sperm aspiration. *Hum. Reprod.*, 9: 1.705-1.709, 1994.
- Tizzano, E. F.; Silver, M. M.; Chitayat, D. y col.: Differential cellular expression of cystic fibrosis transmembrane regulator in human reproductive tissues. Clues for the infertility in patients with cystic fibrosis. *Ann. J. Pathol.*, 144: 906-914, 1994.
- Donohue, R. E.; Fauver, H. E.: Unilateral absence of the vas deferens: a useful clinical sign. *JAMA.*, 261:1.180-1.182, 1989.
- Augarten, A.; Yahav Y.; Kerem, B. S. y col.: Congenital bilateral absence of vas deferens in the absence of cystic fibrosis. *Lancet.*, 344: 1.473-1.474, 1994.
- Durieux, I.; Bey-Omar F.; Rollet, J. y col.: Diagnostic crite-

ria for cystic fibrosis in men with congenital absence of the vas deferens. *Medicine* 74: 42-47, 1995.

- Casals, T.; Bassas, L.; Ruiz-Romero, J. y col.: Extensive analysis of 40 infertile patients with congenital absence of the vas deferens: in 50% of cases only one CFTR allele could be detected. *Hum. Genet.*, 95: 205-211, 1995.
- Osborne, L. R.; Lynch, M.; Middleton P. G. y col.: Nasal epithelial ion transport and genetic analysis of infertile men with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Hum. Mol. Genet.*, 2: 1.605-1.609, 1993.
- Chillon, M.; Casals, T.; Bernard, M. y col.: Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N. Engl. J. Med.*, 332:1.475-1.480, 1995.
- Patricio, P.; Ord, T.; Silber, S. J.; Asch, R. H.: Cystic fibrosis mutations impair the fertilization rate of epididymal sperm from men with congenital absence of the vas deferens. *Human Reprod.* 8: 1.259-1.263, 1993.
- van der Ven, K.; Messer, L.; van der Ven, H. y col.: Cystic fibrosis mutation screening in healthy men with reduced sperm quality. *Human Reprod.* 3: 513-517, 1996.

COMENTARIO EDITORIAL

El trabajo del Dr. Rey Valzacchi y col., nos introduce en un tema de tremenda actualidad. A través de un minucioso desarrollo y una exhaustiva discusión describe excelentemente un trabajo que sin duda se constituirá en una referencia obligada en la literatura de nuestro medio y constituye una comunicación de nivel internacional. No voy a realizar comentarios metodológicos, ya que se trata de un trabajo clínico descriptivo con una cuidadosa evaluación y seguimiento de la población estudiada. Sí cabe destacar el importante número de casos estudiados por los autores. Me voy a referir solamente a las implicancias de la temática que abordan los autores y probablemente algunos comentarios se superpongan con referencias de ellos, que reitero, realizaron una medulosa discusión.

El desarrollo del ICSI (*Inyección Intracitoplasmática de un Espermatozoide*)⁽⁵⁾ se ha convertido en la técnica de elección en reproducción asistida para el tratamiento de la esterilidad masculina. El advenimiento del ICSI permitió, en los últimos años, la reproducción de varones estériles que previamente no tenían esa posibilidad, aun con las técnicas más sofisticadas. Un dato clínico relevante lo constituye el hecho de que esta subpoblación de varones concentra una variada patología de origen genético en su mecanismo etiológico⁽²⁾.

Estas patologías genéticas que dan origen a los trastornos de la espermatogénesis se encuentran tanto dentro de los individuos con azoospermias obstructivas y no obstructivas como en los que tienen oligospermias y aspenozoospermias severas. Es así como se describen dentro de individuos que ya han sido beneficiados con ICSI, trastornos tales como anomalías cromosómicas numéricas (incluyendo síndrome de Klinefelter), estructurales (translocaciones e inversiones cromosómicas), deleciones del factor de la azoospermia (AZF), ausencia congénita de las vías espermáticas (asociada con la deleción del gen de la fibrosis

quística) y otros síndromes genéticos más raros como la globozoospermia, diskinesia ciliar, síndrome de *Kartagener*, zoides "multi-tailed", etc. Así también se describen una alta incidencia de anomalías cromosómicas en zoides de individuos oligoastenozoospermicos con cariotipo normal en sangre. Muchos de estos trastornos pueden transmitirse de padres a hijos y por lo tanto es un tema que ha producido cierto grado de preocupación y un gran debate, que incluye aspectos éticos, en la comunidad científica durante los últimos años en relación con los posibles riesgos genéticos del ICSI⁽⁶⁾. El tema que nos ocupa en el presente trabajo, representa uno de los ejemplos más conspicuos.

Recientes hallazgos de mutaciones en el gen CFTR en varones sanos con agenesia bilateral de las vías espermáticas (ABVE) o pobre calidad espermática⁽³⁾ pueden indicar que las mutaciones del gen CFTR tienen un rol importante en la reproducción humana.

Tal como lo describe el *Dr. Rey Valzacchi y col.*, la fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética severa de mayor prevalencia en la raza blanca. Responde a un mecanismo de herencia mendeliano autosómico recesivo. En su forma clásica, produce una enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia pancreática exócrina, concentración de electrolitos en el sudor y esterilidad en varones.

El gen responsable de la FQ está localizado en el brazo largo del cromosoma 7 y se lo denomina gen CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*). Se identificaron más de 600 mutaciones y variaciones en la secuencia del ADN en el gen CFTR, que se traducen en una amplia variación en la expresión de la FQ. En general, la forma clásica se correlaciona con la presencia de mutaciones severas en ambos alelos del individuo afectado. En tanto, formas menos severas (ej.: función pancreática normal y enfermedad pulmonar leve) se asocian con una mutación severa y otra leve.

La prevalencia de las distintas mutaciones presenta una amplia variación étnica. La mutación (severa) conocida como Delta F508 es la más frecuente en muchas poblaciones y ha sido la más estudiada⁽⁴⁾. Coincidentemente la frecuencia de mutaciones delta-F508 en la población que describen los autores (9 en 17 casos) es similar con la estimada por el consenso del NIH para la población que los norteamericanos mal clasifican como hispánicos. Un punto importante del trabajo es que los autores testearon a los pacientes para 22 mutaciones del gen CFTR, lo cual además de jerarquizar la evaluación, permite realizar un asesoramiento genético más preciso. En este momento existen megalaboratorios que llevan a evaluar hasta 70 mutaciones sin haber incrementado los costos.

Alrededor de 97% de hombres afectados de FQ clínica, tienen ABVE y por lo tanto son estériles. Por otra parte existen individuos con ABVE que por lo demás son sanos. Estos últimos constituyen el 2% de los casos de esterilidad masculina y el 6% de casos de azoospermia obstructiva.

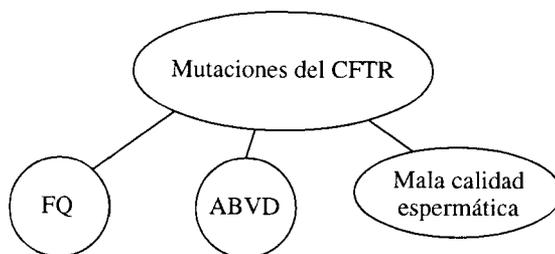
La ABVE es un trastorno genético heterogéneo y una proporción importante de casos constituirían una forma leve de FQ. El epidídimo sería el órgano más sensible a la mutación del gen CFTR, y la ABVE, la única expresión de la enfermedad.

Una de las referencias que comentan los autores es la de *Chillon y col.*⁽¹⁾, quienes evaluaron la presencia de mutaciones del gen CFTR en 102 varones con ABVE sin síntomas clínicos de FQ. También analizaron el alelo 5T, que es una variante del ADN de una región no codificante del gen CFTR pero que produce una proteína con menor actividad. Observaron que el genotipo que combina un alelo 5T con un alelo mutado de FQ, es la causa más común de ABVE.

Finalmente, otro aspecto que asocia el gen de la FQ y la alteración de la fertilidad masculina es su posible asociación con disminución de la calidad espermática. La secreción de agua y electrolitos por el epitelio del epidídimo es importante en la formación de una secreción óptima para la maduración y transporte espermático. Este proceso está alterado en la enfermedad fibroquística causada por la mutación del gen CFTR. Este concepto se correlaciona con observaciones de distintos autores que encontraron mayor frecuencia de mutaciones del gen CFTR en varones estériles con distintos cuadros de disminución de la calidad espermática (sin ABVE).

En el siguiente gráfico se resumen las probables implicancias de las mutaciones del gen CFTR en la fertilidad masculina⁽⁷⁾.

Gen CFTR y Fertilidad Masculina



Wong, Mol. Hum. Reprod., 4: 107-110, 1998.

Del presente trabajo se desprende claramente la importancia del trabajo multidisciplinario que involucra no sólo a los especialistas en reproducción, sino también a especialistas en genética médica. Es decir, que antes de llevar a cabo estas técnicas, es necesario realizar una evaluación y asesoramiento genético de cada pareja por los posibles riesgos de FQ clínica en la descendencia. Dado que el espectro de mutaciones del gen CFTR presenta marcadas diferencias poblacionales, es importante conocer el origen étnico de los miembros de la pareja, a los efectos de asegurarse incluir las mutaciones más frecuentes en la evaluación.

En resumen, el *Dr. Rey Valzacchi y col.* realizan un significativo aporte a un campo de reciente descubrimiento y de creciente importancia como la relación del trastorno genético más frecuente y su relación con la fertilidad masculina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chillon, M.; Casals, T.; Mercier, B. y col.: Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *New England Journal of Medicine* 332: 1.475-1.480, 1995.
2. De Kretser, D. N.: Male infertility. *The Lancet.*, 349: 787-790, 1997.
3. van der Ven K.; Messer, L.; van der Ven H.; Jeyendram, S. J.; Ober, C.: Cystic fibrosis mutation in healthy men with reduced sperm quality. *Human Reproduction* 11: 513-517, 1996.
4. National Institute of Health: NIH Consensus Statement Genetic Testing for Cystic Fibrosis 15: 8, 1997.
5. Palermo, G. D.; Hubert, J.; Devroey, P.; van Steirteghem, A. C.: Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 340: 17-18, 1992.
6. Pauer, H. U.; Hinney, B.; Michelman, H. W.; Krasermann, E. W.; Zöll, B.; Engel, W.: Relevance of genetic counselling in couples prior to intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction* 12: 1.909-1.912, 1997.
7. Wong, P. Y. D.: CFTR gene and male fertility. *Molecular Human Reproduction* 4: 107-110, 1998.

Dr. Lucas Otaño

Médico del Departamento de Genética del CEMIC