

raciones del sistema nervioso, del sistema muscular, la córnea, la retina y la sordera hereditaria; en resumen los temas se refirieron a los aspectos genéticos que los diferentes especialistas habrán de tomar en cuenta, para entender mejor la etiopatogenia de muchos padecimientos, diagnosticar nuevos síndromes y establecer con el consejo genético, pronósticos y tratamientos más acertados.

No obstante el avance espectacular de la genética médica, debemos entender que estamos aún en el principio, que apenas comenzamos a cruzar el umbral de nuestra especialidad, que hay aún muchos problemas que resolver y muchos senderos aún no transitados; pensar de otra manera, sería absurdo a la par que pretencioso.

Creemos con Porter<sup>3</sup> que "todas las enfermedades tienen un componente

genético; que en algunas, como la renalquetonuria, éste es el que predomina; que en otras como la hipertensión o las afecciones de las coronarias, es menos claro y que aún hay otras, como la influenza en las que el componente genético, es difícilmente discernible".

Debemos aceptar que ese panorama de grandes incógnitas que apenas se han comenzado a despejar, es el que se abre ante nosotros.

#### REFERENCIAS

1. Salazar Mallén, M.: *Un nuevo medio de exploración genética. La morfología normal y patológica de los cromosomas humanos*. GAC. MÉD. MÉX. 91: 9, 1961.
2. González-Ramos, M. y González-Rivera, E. L.: *Estudios citogenéticos. Aspecto técnico y correlación clínica*. Rev. Asoc. Mex. Gin. y Obst. 17: 211, 1962.
3. Porter, L. H.: *Heredity and Disease*. New York, McGraw-Hill Book Co., 1968.

## II

### ASPECTOS GENÉTICOS DE LA INFERTILIDAD<sup>1</sup>

DR. ALEJANDRO CUEVAS-SOSA<sup>2</sup>

EN EL 9% de los matrimonios uno de los esposos es infértil y en otro 10% los esfuerzos para reproducirse se ven frustrados por abortos repetidos.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Trabajo de sección presentado en la sesión ordinaria del 18 de junio de 1969.

<sup>2</sup> Unidad de Patología, Hospital General de México, Secretaría de Salubridad y Asistencia.

La infertilidad representa, por lo tanto, un aspecto médico de extrema importancia y las causas genéticas que le originan, aunque complejas, requieren ponerse en consideración en todos aquellos casos con este problema. Las causas genéticas de la infertilidad pueden dividirse en tres categorías: I. Mo-

leculares, subcelulares y celulares. II. Cromosómicas y III. Generales. En cada uno de estos tipos encontramos diversas categorías.

I. Moleculares, subcelulares y celulares, incluyen:

a) Genes letales o subletales recesivos.

b) Errores congénitos del metabolismo.

c) Genes anormales que directamente resulten en infertilidad.

d) Alteración biológica de la meiosis masculina o femenina.

e) Malformaciones congénitas del aparato reproductor masculino y femenino.

f) Incompatibilidad inmunológica entre la pareja o materno fetal. Sistemas ABO y Rh, principalmente.

Desde 1956 Morton, Crow y Muller<sup>2</sup> postularon que todos somos portadores heterocigotos de un promedio de cinco genes recesivos letales, que actúan en periodos fetales o en edad temprana de la vida. Entendiendo por genes letales aquellos que conducen a la muerte antes del nacimiento o inclusive impiden el desarrollo embriológico completo. Subletales son los que permiten la sobrevivencia por un corto periodo antes de la edad de reproducción. Estos individuos son necesariamente infértiles y ellos tienen adaptabilidad biológica prácticamente de cero, ya que mueren a consecuencia de los genes que llevan y contribuyen a lo que Haldane ha denominado el costo de la selección natural.<sup>3</sup> Asimismo existen genes dominantes que en estado heterocigoto son compatibles con la vida y aun con la

reproducción, tal es el caso del síndrome de Marfán o el braquimesofalangismo, que en estado homocigoto seguramente son letales. Estas son situaciones genéticas particulares por las consecuencias que pueden tener, pero que también contribuyen agravando el aspecto que nos ocupa (Fig. 1).

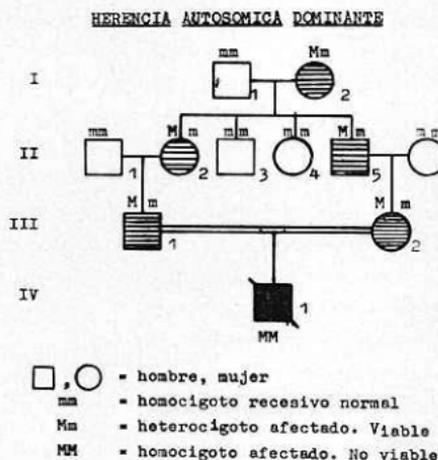


FIG. 1. Caso idealizado de una familia con un padecimiento genético autosómico dominante, tipo síndrome de Marfán o braquimesofalangismo, los cuales son viables en estado heterocigoto (Mm) y seguramente letales cuando homocigotos dominantes (MM).

Una situación peculiar la forman los llamados errores congénitos del metabolismo, cuyas variedades y la diversidad con que se expresa el cuadro clínico harán que en ocasiones sean letales o subletales y en otras, compatibles con la vida permitiendo o no la reproducción. Un ejemplo de especial interés es el de la homocistinuria, proceso autosómico recesivo, cuyo cuadro clínico es sorprendentemente similar al del síndrome de Marfán y que en diversas

ocasiones representa dificultades de diagnóstico.

Por otra parte, la división celular no escapa al control genético y por lo tanto éste también es susceptible de sufrir las consecuencias que motive el daño de los genes que la controlan. Casos de oligospermia, azoospermia, o producción numérica normal de espermatozoides, pero con exceso de formas alteradas o

hecho de que individuos con eyaculaciones que contienen menos de 20 millones de espermatozoides móviles por mililitro (menos de 80 millones por eyaculación) son subfértiles.<sup>4</sup>

Otro aspecto de extremo interés lo forman los casos de las malformaciones congénitas del aparato reproductor masculino o femenino, esto como resultado de la alteración de los procesos

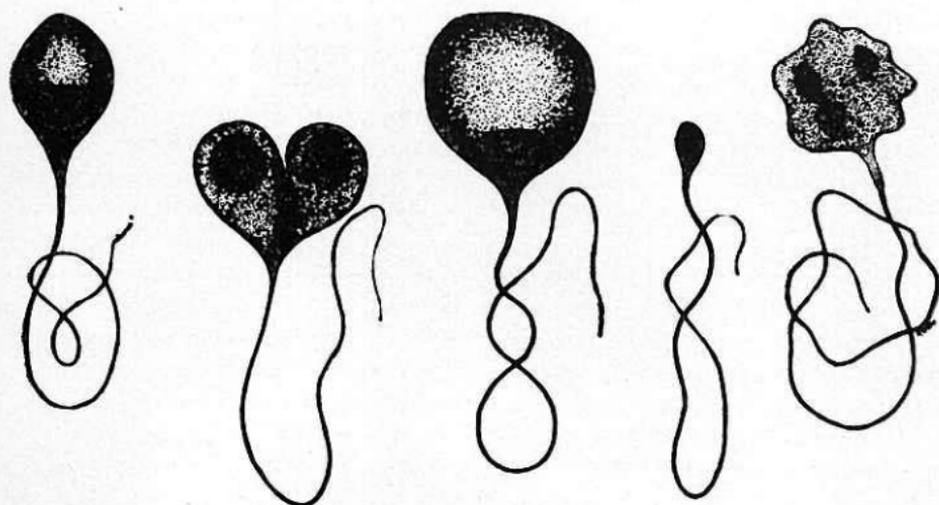


FIG. 2. Algunas variaciones morfológicas de los espermatozoides. De izquierda a derecha: normal, con doble cabeza, gigante, cabeza puntiforme y amorfo (tomado de ref. 1).

funcionalmente incompetentes, nos hablan de que el proceso de la espermatogénesis desde su origen embrionario, no se diferenció en forma normal o aunque esto haya ocurrido, el control genético del fenotipo morfológico y funcional de los gametos está alterado (Fig. 2).

Sabemos que como promedio la eyaculación contiene 350 millones de espermatozoides. Menos entendido es el

normales del crecimiento y diferenciación durante la gestación. A su vez consecuencia de mutaciones que motivarán la producción de enzimas anormales lo cual originará durante la gestación la alteración de los procesos químicos de la diferenciación y formación de órganos. En los casos más severos resultará en muerte del feto *in útero*, y en los casos menos severos dará

origen al nacimiento de niños con malformaciones congénitas.

Existen situaciones en las cuales el aparato reproductor de la pareja se encuentra normal morfológica y funcionalmente y en los que se ha buscado algún otro factor que explique la infertilidad de la pareja. Tal vez el ejemplo mejor documentado de esto es la deficiencia de descendientes con grupo sanguíneo tipo A que resultan de matrimonios entre mujeres tipo O y hombres heterocigotos para los genes responsables de los tipos A y O. En los estudios realizados respecto al grupo sanguíneo de parejas infértiles, algunos autores encuentran exceso de parejas con la incompatibilidad sanguínea mencionada, aunque otros informan no corroborar tales hallazgos.

En poblaciones caucásicas la incompatibilidad materno fetal con respecto al sistema ABO reduce la fertilidad en un 6.3% y causa la eliminación del 9.4% de los cigotos incompatibles.<sup>5</sup>

II. Cromosómicos. Engloba entre otras las siguientes circunstancias:

### 1. *No disyunción*

- a) Monosomía, XO, YO, etc.
- b) Trisomía - translocación.
- c) Deleción o pérdida.
- d) XXY - síndrome de Klinefelter.
- e) Isocromosoma.

### 2. *Poliploidización*

La esterilidad es generalmente un factor asociado en todos los casos de individuos con alguna anomalía cromosómica ya sea balanceada (portado-

res) o desbalanceada (afectados). Los casos más frecuentemente conocidos son la monosomía del X o síndrome de Turner y el XXY o síndrome de Klinefelter. En el primer caso la falta de un cromosoma X origina que los genitales internos y externos no se desarrollen normalmente, así como tampoco los caracteres sexuales secundarios. La falta de un cromosoma no hace difícil explicarse las alteraciones del paciente o cuando menos permite tener un elemento que relacione el cuadro clínico con una anomalía genética en particular. Sin embargo, el hallazgo de pacientes con disgenesia gonadal sin anomalía cromosómica aparente, sugiere la existencia de mecanismos moleculares, subcelulares o celulares que al alterarse dan origen a situaciones parecidas al síndrome de Turner, pero sin la notoria anomalía cromosómica de éste. Esto se apoya aún más por aquellos casos en los que existe un isocromosoma de brazos largos del X, es decir, se perdieron los brazos cortos, y se produce un cuadro clínico muy parecido al síndrome de Turner. No así en aquellos casos con isocromosoma de brazos cortos del X (se perdieron los brazos largos) en los que el cuadro clínico no semeja al síndrome de Turner. Esto sugiere fuertemente que son los brazos cortos del X los particularmente involucrados en el control genético del desarrollo de los genitales internos y externos de la mujer.

Una situación en cierta forma opuesta a la monosomía del X, es la trisomía del X, en la que a veces el único problema de estas pacientes es amenorrea primaria pero acompañada de un

menor o mayor grado de retraso mental, si es que lo hay. El síndrome de Klinefelter también representa una situación particular por el conflicto genético que se establece entre dos cromosomas X, supuestamente activos y que fenotípicamente darían origen a una mujer y por otra parte la presencia del cromosoma Y que aún contrarrestando parcialmente la influencia de los dos cromosomas X define un fenotipo masculino en el paciente, aunque infértil. Los casos de síndrome de Klinefelter sin anomalía cromosómica también han sido descritos y hablan por lo tanto de que en este caso, una anomalía cromosómica gruesa produce un cuadro clínico en particular por la alteración de aspectos funcionales específicos más que por las consecuencias generales que la anomalía cromosómica tenga. Cuando esos procesos funcionales son alterados específicamente, se produce el cuadro clínico sin encontrarse anomalía cromosómica aparente. Es también factible aplicar el criterio de que anomalías en diferentes genes y a diferentes niveles de organización pueden dar origen a cuadros clínicos semejantes.

Es bien sabido que el 30% de los embarazos terminan en aborto y de éstos del 17 al 30% muestran alguna anomalía cromosómica gruesa, principalmente de las que resultan de no disyunción, tipo monosomía o trisomía, y con menos frecuencia alteraciones tipo translocaciones o deleciones. El haberse encontrado familias en las que hay agrupaciones de casos con anomalías cromosómicas numéricas, ha hecho sugerir a algunos autores la existencia de

genes alterados que produzcan no disyunción y que estén segregando en esa familia, de tal manera que se encuentre una alta incidencia de abortos y por lo tanto de infertilidad.

Una situación especial la forman aquellos casos de hombres o mujeres portadores de una translocación D/D, G/G o D/G. En los dos primeros casos, cuando la translocación sea entre homólogos se tuvo que haber producido después de formado el cigoto y la descendencia de estos portadores serán individuos afectados por trisomía o por monosomía, sin ninguna posibilidad de tener hijos normales. Cuando la translocación sea entre heterólogos o entre un D y un G, en términos generales se acepta que de cuatro hijos de una pareja en que la mujer es portadora de una translocación D/G, uno será fenotípica y cromosómicamente normal, otro será fenotípicamente normal, pero portador de la translocación D/G igual que su madre, otro tendrá síndrome de Down y otro monosomía G.

Un ejemplo de una familia de este tipo fue recientemente informada en esta academia por el Dr. González Ramos.<sup>6</sup>

Otro hallazgo frecuente en los estudios cromosómicos de abortos es el de individuos poliploides tipo triploides, tetraploides y mosaicos diploides-poliploides. El encontrar estos casos no es raro en los abortos y habla de alteraciones importantes en la gametogénesis masculina y/o femenina con producción de gametos que no son haploides. Esto se ve confirmado por el reciente hallazgo de óvulos binucleados en tejido ovárico de mujeres normales

así como el de metafases tetraploides de espermatozoides primarios.<sup>7</sup> Aberraciones de este tipo en el proceso de la gametogénesis favorecerán la formación de cigotos poliploides. No se sabe, sin embargo, si estos hallazgos son comunes a todas las gentes o se encuentran en casos particulares de sujetos portadores de alteraciones en el control genético de la meiosis.

III. Causas generales. Existen dos situaciones generales que indirectamente pueden originar infertilidad, éstas son: la edad de los padres y las capacidades intelectuales del individuo. Es de todos conocido que a mayor edad de la mujer, menor es su fertilidad, hecho bien estudiado sobre todo en relación a problemas que resultan por no disyunciones, con la consiguiente producción de gametos desbalanceados genéticamente.

Desde hace mucho tiempo se ha visto que individuos mentalmente brillantes muestran reproducción limitada, sin poderse establecer por esto, si la causa es alguna limitación biológica o simple expresión de los deseos de esas personas por tener una familia poco numerosa.

Por otra parte el retraso mental es también un factor que limita las posibilidades de reproducción ya sea como

simple resultante del estado mental del individuo o por estar asociado a defectos biológicos del aparato reproductor.

Las condiciones anteriormente descritas resumen en forma general algunas de las diferentes circunstancias que pueden conducir a la infertilidad y a su vez reflejan la dificultad para individualizar las causas genéticas de la misma. Con frecuencia la infertilidad resulta asociada a problemas genéticos que afectan todo el organismo, a su vez evita la reproducción en un individuo seriamente afectado en su biología y por lo tanto la reaparición del problema en generaciones subsecuentes.

#### REFERENCIAS

1. Davis, M. E.: *Management of infertility*. JAMA 201: 154, 1967.
2. Morton, N. E.; Crow, J. E. y Muller, H. J.: *An estimate of the mutational damage in man from data on consanguineous marriages*. Proc. Nat. Acad. Sci. Wash. 42: 855, 1956.
3. Penrose, L. S.: *Genetical aspects of human infertility*. Proc. Roy. Soc. (B) 159: 93, 1964.
4. Witschi, E.: *Natural control of fertility*. Fertility & Sterility 19: 1, 1968.
5. Neel, J. V. y Schull, W. J.: *On some trends in understanding the genetics of man*. Persp. Biol. Med. 11: 565, 1968.
6. González-Ramos, M. y Ahedo, M. A.: *Infertilidad de causa genética. Presentación de un caso clínico*. GAC. MÉD. MÉX. 97: 97, 1967.
7. Kennedy, J. F.: *Binucleated human oocytes from large follicles*. Lancet. 1: 754, 1969.